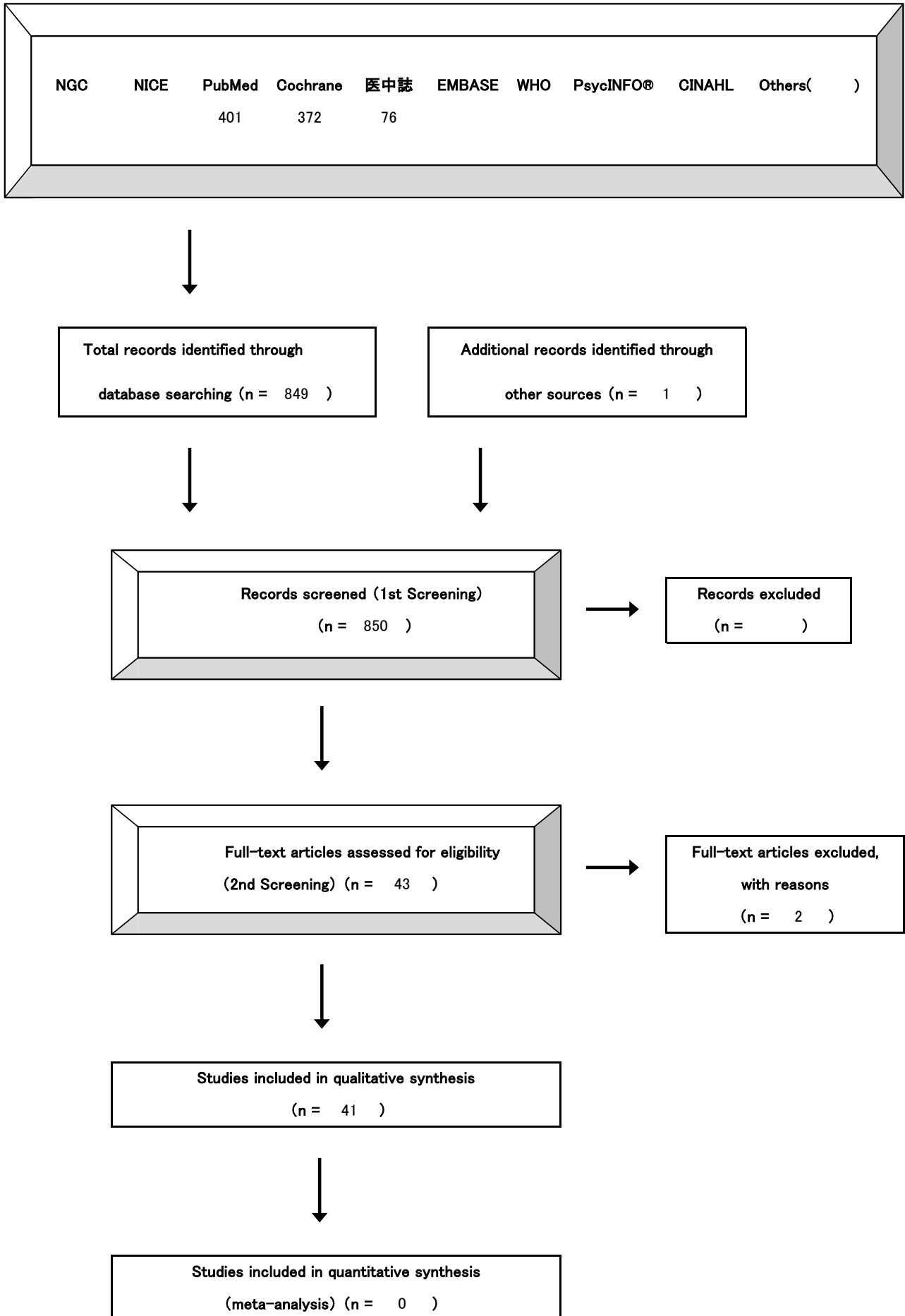


【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】 CQ-16

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
StageIVbの患者に対して化学療法を行うメリットがあるのか、あるとすればどのような場合なのか？				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	StageIVb食道がん患者			
地理的要件	なし			
その他	なし			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
化学療法/無治療、あるいは手術療法、放射線療法				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	生存期間中央値	益	10点	○
O2	有害事象	害	9点	○
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
cStage IVb食道癌に対して化学療法を行うことを推奨するか？				

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	G	O	除外	コメント
Iison 1999	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	CPT-11+CDDP 毎週	単群	生存期間 有害事象	○	腺癌23名、SCC12名 RR57%、MST 14.6m 9% G4好中球治療関連死無し
Polee 2001	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	5-FU/LV +CDDP +VP-16	単群	生存期間 有害事象	○	奏効した8名が手術あるいはRTの局所療法 RR34% MST9.5m FN19%, G3悪心嘔吐32%
Iizuka 1992	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	JCOG8807 RR35.9% MST9.5m G4白血球3%
Hayashi 2001	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	CDDP分割投与20x5 ネガティブな結論 JCOG9407 RR33.3% MST6 6m 悪心経度
El-Rayes BF 2004	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	PTX +CBDCA	単群	生存期間 有害事象	○	RR43% MST9m G3/4 好中球52%
Iison 2007	単群第I相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	wPTX	単群	生存期間 有害事象	○	初回例が68%、腺癌が66% のヘテロなPII 初回RR15% 二次RR5% MST9m G4 好中球2% G3神経障害3%
Lee DH 2008	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	CPT-11 +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	RR31.3% MST9.6m G3/4 好中球50% G3疲労21%
Lin CC 2007	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX+CDDP +5FU+LV	単群	生存期間 有害事象	○	RR39% MST8.9m G3/4好中球37.8、G3下痢 14.2%TRD1真菌感染
Lee J 2008	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	Capecitabine +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	N=45 RR 57.8% PFS4.7 m MST 11.2m G3/4好 中球17.3% G3悪心9.4%
Zhang X 2008	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	N=33 年齢中央58歳 セ レクションバイアスあり RR 48.6% PFS 7.0m MST 13m 毒性マイルド 治療
Gong Y 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX +NDP	単群	生存期間 有害事象	○	N=36 RR43.6% PFS6.1m MST10.3m G3/4好中球 737%、G3悪心7.7%
Wolff K 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	FUFIRI	単群	生存期間 有害事象	○	Adeno=13, SCC=11手術あり 生存期間腺癌 20.3mSCC10.0 mと違い RR 33% PFS6 6m
Qin TJ 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	XELOX	単群	生存期間 有害事象	○	N=64 RR43.8% PFS 4.0m MST 10.0m G3白血球 3.1% G3神経1.5%
Cao W 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX +NDP	単群	生存期間 有害事象	○	N=46 RR41.7% PFS 6.1m MST 11.5m G3好中 球17.4% G3吐き気6.5%

Lorenzen 2009	ランダム化II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU+CDDP ± C-mab	二群	生存期間 有害 事象	○	C-mab併用でやや良い傾向 KRAS変異なし 追試 なし RR19vs13% PFS5.9 vs3 6 OS9 5vs5 5m Cet
Kim JY 2010	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	DTX +CDDP	単群	生存期間 有害 事象	○	N=39 RR33.3% PFS 5.0m MST 8.3m G4好中球 10.3%
Takahashi 2010	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	DTX +5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害 事象	○	G3/4 Anorexia25.6% Neutropenia 43.6% RR 66.6% PFS 7m MST13.0m G3/4好中球43 6% G3食
Kato K 2014	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU +NDP	単群	生存期間 有害 事象	○	JCOG9905-DI RR 39.5% MST8.8m G4好中球7% G3嘔気 12%
Guo JF 2010	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU +NDP +DTX	単群	生存期間 有害 事象	○	China FN4.65% RR 62.79% TTP 6.6m MST 10.2m G3/4好中球21%、 G3GN4 7%
Honda M 2010	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU +CDDP +ADM	単群	生存期間 有害 事象	○	RR 43.9% MST 10.1m G3/4好中球19%、G3疲労 7%
Tamura S 2012	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU +CDDP +DTX	単群	生存期間 有害 事象	△	OGSG0403 FN21% PFS とOSの乖離あり RR 34.5% PFS 2.8m MST 10 4m G3/4好中球76%
Huang J 2013	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	Bi-PTX +CDDP	単群	生存期間 有害 事象	○	RR 56.5% PFS 5.6m MST 17.0m G4好中球23.9%、
Gu M 2012	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	PTX+ 5-FU	単群	生存期間 有害 事象	△	RR 68.2% TTP 7.0m 毒性 マイルド
Wang J 2013	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	FOLFOX	単群	生存期間 有害 事象	○	RR 23.2% TTP 4.4m MST 7.7m G3/4好中球35.7%
He YF 2013	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	PTX +NDP	単群	生存期間 有害 事象	○	RR 46.1% TTP 7.1m MST 12.4m G3/4好中球 15.4%、FN2.6%
Hironaka S 2014	単群第I/II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	bi-DTX +5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害 事象	○	JCOG0807 RR62% PFS 5.8m MST 11.1m G3/4好中球25%、低 Na29% 食 欲不振24%
Osaka Y 2011	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	DTX +5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害 事象	○	SCC30 RR72% MST8.9% G2-白血球 73.3% TRD3.3%
Kok TC 1996	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	VP-16 +CDDP	単群	生存期間 有害 事象	△	RR 48% PFS 7.0m 2.7%TRD(敗血症)
Ajani JA 1996	単群第II相	転移性切除 不能腺癌扁平上皮癌	PTX	単群	生存期間 有害 事象	△	Adeno 33, SCC 18 RR 32% 好中球減少
Bleiberg H 1997	ランダム化II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU+CDDP vs CDDP	二群	生存期間 有害 事象	○	結論はNo standard chemotherapy can be recommended RR 35vs19% MST 7 6vs6 4m

Iison DH 1998	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	5-FU +PTX +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	局所進行がんも結構入る SCCとAdeno半分半分 RR 48% PFS 5.7n MST 10.8m 18%FN
Bidoli 2001	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	Vinorelbine	単群	全生存期間 有害事象	△	N=17 少数例でOS不明 RR 25% G4好中球6%
Lordick 2003	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	CPT-11 +DTX	単群	全生存期間 有害事象	○	Adeno13, SCC11 RR 12.5% MST6.0m 1名 TRD肺炎 G3疲労21% G3 下痢13%
Cho SH 2005	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX +CDDP	単群	全生存期間 有害事象	△	33名中28名が前治療歴あり、詳細不明 RR 41% PFS4.8m MST7m G34 好中球19%
Janmaat ML 2006	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	Gefitinib	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC27, adeno9 Adenoとの比較でSCCが有意に予後良好も少数例 RR 2.8% PFS1.9m
Iison 2011	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	Erlotinib	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC13 adeno17 SCCRR 15% PFS3.3m MST8.2 m G3皮疹10%
Burkart C 2007	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	CPT-11	単群	全生存期間 有害事象	△	SCC7 Adeno7 少数例 RR 15.4% PFS2.0m MST5.0 m G3下痢21%
Jin J 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX +NDP	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC48 RR 27.1% PFS3.1m MST5.9m G4 好中球20%
Shim HJ 2010	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX +CDDP	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC38 RR 34.2% PFS4.5m MST7.4m G34 好中球53% G3疲労32% 悪心 18% 神経16%
Kato K 2011	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	wPTX	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC52, Adeno1 RR 44.2% PFS4.8m MST10.4m G34好中球53% G3疲労 9%
Muro K	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX	単群	全生存期間 有害事象	△	一次二次治療がまざる。 RRは二次治療のもの RR 16% PFS4.7m MST8.1 m G34好中球88%
Li X 2013	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX + Capecitabine	単群	全生存期間 有害事象	○	SCC30 RR 23.3% PFS3.0m MST8.3m G34好中 球13%、FN10%
Dutton SJ 2014	RCT	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	Placebo vs Gefitinib	二群	全生存期間 有害事象	○	Adeno340, SCC107 RR 0.4vs3.1% PFS1.2vs1.6m MST3.6vs3.7m G3下痢6% G3疲労11% All皮疹21%

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	PS良好なStageIVb患者
介入	化学療法
対照	control

* 各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
 まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		生存期間中央値、有害事象																		効果指標(種類)		効果指標(値)	信頼区間		
個別研究		バイアスリスク*																		リスク人数(アウトカム率)					
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他		非直接性*		まとめ		対照群母		介入群母							
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群母	対照群母	(%)	介入群母	介入群母	(%)			
Ilson 1999		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	なし			35			MST	14.6m	
Polee 2001		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	なし			69			MST	9.5m	
Hayashi 2001		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			39			MST	9.5m	奏効した患者
El-Rayes BF 2004		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			35			MST	9.0m	
Ilson 2007		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	なし			95			MST	9.0m	
Lee DH 2008		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			32			MST	9.6m	
Lin CC 2007		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			41			MST	8.9m	
Lee J 2008		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			45			MST	11.2m	
Zhang X 2008		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			39			MST	10m	
Gong Y 2009		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			36			MST	10.3m	
Wolff K 2009		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	なし			25			MST	13.6m	
Qin TJ 2009		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			64			MST	10m	
Cao W		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	なし			48			MST	11.5m	
Lorenzen 2009	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	33	6	18	33	9	28	OS		p=0.32 両群とも介入
Kim JY 2010		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			39			MST	8.3m	
Takahashi 2010		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			39			MST	13m	
Kato K 2014		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			42			MST	8.8m	
Guo JF 2010		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			43			MST	10.2m	
Honda M 2010		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			41			MST	10.1m	
Huang J 2013		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			46			MST	17.0m	
Wang J 2013		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			56			MST	7.7m	
He YF		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			36			MST	12.4m	
Hironaka S 2014		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			55			MST	11.1m	
Osaka Y 2011		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			30			MST	8.9m	
Bleiberg H 1997	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	44	8	18	44	4	9	OS		2年生存割合 両群とも介入
Ilson DH 1998		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	なし			61			MST	10.8m	
Lordick 2003		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	なし			24			MST	6m	
Janmaat ML 2006		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	なし			36			MST	5.4m	
Ilson 2011		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	0	0	なし			30			MST	8.2m	
Jin J 2009		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			48			MST	5.9m	
Shim HJ 2010		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			38			MST	7.4m	
Kato K 2011		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			53			MST	10.4m	
Li X 2013		-2	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	0	0	なし			30			MST	8.3m	
Dutton SJ 2014	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	225			224			OS	0.9	0.74-1.09

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	16	cStage IVb食道癌に対して化学療法を行うことを推奨するか？
P	StageIVbのみならず、再発患者も含まれる	
I	化学療法	
C	化学療法なし群との比較試験は乏しい	
臨床的文脈	StageIVbと全身にがんが広がっている状態の場合、無治療群との比較試験はないものの、PS良好な患者を対象に行った臨床試験化学療法を行うことが一般的に受け入れられている。	
O1	生存期間中央値	
非直接性のまとめ	臨床試験にはPS良好な患者が比較的多く入っており、CQに合致する。StageIVbと再発食道がんの治療方針は同じであるため、StageIVbとしてのデータはない	
バイアスリスクのまとめ	RCTは3つあるが、化学療法なしとの比較は2次治療におけるRCT1つのみである	
非一貫性その他のまとめ	単アームの第II相試験は、歴史的対象と比較して良好な結果を示しているものが多い	
コメント	全身状態が良好な患者に対しては、比較的良好的な結果が示されている。	
O2	有害事象	
非直接性のまとめ	臨床試験にはPS良好な患者が比較的多く入っており、CQに合致する。StageIVbと再発食道がんの治療方針は同じであるため、StageIVbとしてのデータはない	
バイアスリスクのまとめ	RCTは3つあるが、化学療法なしとの比較は2次治療におけるRCT1つのみである	
非一貫性その他のまとめ	近年の臨床試験ではほぼ共通の有害事象が記録されている。比較的古いものでは情報が少ない場合もある	
コメント	有害事象は総じて許容範囲である。無治療の場合のデータはなく、化学療法を行わない場合でも疾患そのものによる症状などあるため、一概に比較はできない。	
O3		

【4-10 SR レポートのまとめ】 (CQ16)

” cStage IV b 食道癌に対して化学療法を行うことを推奨するか？” という CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 401 件、Cochrane : 372 件、医中誌 : 76 件が 1 次スクリーニングされた。2 次スクリーニングを終えて、3 件の RCT と、38 件の介入研究に対して定性的システマティックレビューを行った。いずれも対象は StageIVb のみならず、切除不能再発がんも含めたものであった。3 つのうち 2 つの RCT は質の高い RCT であった。1 つは一次化学療法として、5-FU とシスプラチン療法にセツキシマブを併用する治療と併用しない治療を比較する試験であり、両群とも化学療法が行われているため、純粋に化学療法を行うことについての判断はできない。結果としては、セツキシマブ群で良好な傾向ではあるものの、両群のアウトカムの差に有意差を認めなかった。もう一つは 2 次化学療法における、プラセボとゲフィチニブのとの比較であり、これもゲフィチニブはプラセボに対して有意な生存期間の延長を示すことができず、2 次療法でのゲフィチニブの使用は推奨できない。この試験では、腺癌と扁平上皮癌が両方エントリーされていたものの、サブグループでは同様の傾向であった。

腺癌、扁平上皮癌が混在している試験を含め、単群第 2 相試験が 38 試験あったが、多くの試験において、厳密な比較ではないものの、同じ対象に対して化学療法を行わなかった場合に推測される生存期間に比して、より長い生存期間を示していると予測される。臨床試験に登録されている患者は、臓器機能が保たれ、PS 良好で、体力もある患者が多い。そのよう集団での結果であることを踏まえると、PS 良好な StageIVb 患者には化学療法が推奨されるが、そうでない患者に対しては、推奨されない。

有害事象については、臨床試験のように PS 良好な患者に対して行った場合には、許容範囲と考えられる。多剤併用療法では、感染症などの有害事象が 10-20% 程度発生することもあり、PS 良好な患者であっても、注意が必要である。

PS 良好な患者に対する化学療法は推奨されるが、逆に PS 不良な患者に対する化学療法を支持するエビデンスはなく、推奨されない。

【5-1 推奨文章案】

<p>1. CQ</p> <p>CQ16: cStage IVb食道癌に対して化学療法を行うことを推奨するか？</p>		
<p>2. 推奨草案</p> <p>Stage IVb食道癌に対して化学療法を行うことを弱く推奨する</p>		
<p>3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み(検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する)</p> <p>アウトカムとしては生存期間を重視したが、治療なしとの直接試験はなく、ヒストリカルコントロールとの比較により、有効性を推定する作業となった。有害事象についても、一定の報告はあるが、各報告の比較はあくまでも推定の域をでない。</p>		
<p>4. CQに対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> A(強) <input type="checkbox"/> B(中) <input checked="" type="checkbox"/> C(弱) <input type="checkbox"/> D(非常に弱い) </p>		
<p>5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)</p>		
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	生存期間については、確実なアウトカムである。有害事象については、古い報告では、情報がすくない
益と害のバランスが確実(コストは含まず) ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きければ、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	比較可能性がひくい。
<p>推奨の強さに考慮すべき要因</p> <p>患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)</p> <p>正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど</p> <p>比較試験が少ないため、推奨は弱い。</p>		

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする